

• 综 述 •

谷氧还蛋白 1 的生物学功能及其在疾病中的研究进展

曹文静, 杜 旅, 马梁靓, 邹 伟[△]

(南华大学附属南华医院神经内科, 湖南 衡阳 421002)

[摘 要] 谷氧还蛋白 1(Grx1)是一种巯基二硫化物氧化还原酶,可以通过逆转蛋白质的 S-谷胱甘肽化来调节蛋白质功能,具有调控氧化应激、凋亡、炎症等作用。Grx1 与神经退行性疾病、呼吸道疾病、心血管疾病、眼病等疾病相关,可能是帕金森病、肺炎、动脉粥样硬化和白内障等疾病潜在的治疗靶点。该文对 Grx1 的生物学功能、其在相关疾病中的作用及机制进行总结,为治疗这些疾病提供新思路。

[关键词] 谷氧还蛋白 1; S-谷胱甘肽化; 抗氧化应激; 抗凋亡

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.07.044

中图法分类号:Q512

文章编号:1009-5519(2025)07-1743-06

文献标识码:A

Biological function of glutaredoxin 1 and its research progress in diseases

CAO Wenjing, DU Lv, MA Liangliang, ZOU Wei[△]

(Department of Neurology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

[Abstract] Glutaredoxin 1 (Grx1), a thiol-disulfide oxidoreductase, which regulates protein function by reversing S-glutathionylation of protein, exerts several actions, such as regulating oxidative stress, apoptosis, inflammation. Grx1 plays a role in many human diseases, such as neurodegenerative diseases, respiratory tract disease, cardiovascular diseases, and oculopathy, which may be a potential therapeutic target for diseases such as Parkinson's disease, pneumonia, atherosclerosis and cataracts. This paper reviewed the biological function of Grx1, its role and mechanism in related diseases, and provided new ideas for the treatment of these diseases.

[Key words] Glutathione S-transferase 1; S-glutathionylation; Anti-oxidative stress; Anti-apoptosis

谷氧还蛋白 1(Grx1)是一种巯基二硫化物氧化还原酶,属于硫氧还蛋白家族的一员。其在调节机体氧化还原中发挥重要作用^[1],具有抗氧化应激^[2-3]、抗凋亡^[4-6]等多种生物学功能。许多文献证实其与多种人类疾病(如神经退行性疾病^[7]、呼吸系统疾病^[8]、心血管疾病^[9-10]、眼病^[11]等)密切相关,可能成为上述疾病新的治疗靶点。本文就 Grx1 的生物学功能、与相关疾病的作用及机制进行论述,旨在为以 Grx1 作为治疗疾病靶点的研究提供新思路。

1 Grx1 概述

Grx1 是由 HOLMGREN^[12]发现的一种依赖谷胱甘肽(GSH)的小型氧化还原酶,大约为 100 个氨基酸残基的单链蛋白质^[13],半胱氨酸存在于其 N 端与 C 端,主要存在于细胞质中,在细胞核^[14]和线粒体膜间隙^[15]也含有少量。除 Grx1 外,哺乳动物中的 Grx 家族还包括 Grx2、Grx3 和 Grx5^[9]。这些 Grx 家族成员在细胞内定位、底物特异性和氨基酸序列等方面存在差异^[16],但均具有 GSH 依赖性氧化还原酶活性。

其中,Grx1 的活性最高^[17]。

S-谷胱甘肽化是指 GSH 与蛋白质半胱氨酸残基可逆结合形成混合二硫化物的一种生理过程。Grx1 可以逆转蛋白质的 S-谷胱甘肽化来调节氧化还原信号传导,修复蛋白质氧化^[18]。其活性位点 Cys-Pro-Tyr-Cys 包含 2 个半胱氨酸残基,可以进行单硫醇和二硫醇反应。在单硫醇反应中,Grx1 用其 N 端的半胱氨酸攻击 S-谷胱甘肽化蛋白质(PSSG),形成还原型蛋白质和 S-谷胱甘肽化 Grx1(Grx1-SSG),然后 GSH 与 Grx1-SSG 反应形成 Grx1 和氧化型谷胱甘肽(GSSG);在二硫醇反应中,Grx1 通过其 N 端的半胱氨酸对 PSSG 发起亲核攻击,形成混合二硫化物,随后 C 端的半胱氨酸攻击混合的二硫化物,形成 Grx1-SSG,并释放还原的蛋白质和 GSH 分子,然后,Grx1-SSG 被 GSH 还原,形成 Grx1 及 GSSG, GSSG 在谷胱甘肽还原酶和 NADPH 作用下生成 GSH^[19]。Grx1 通过调节蛋白质的 S-谷胱甘肽化,控制着多种信号通路和细胞过程^[20],在许多疾病中发挥着重要作用。

[△] 通信作者, E-mail: zouwei415@163.com。

网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50.1129.r.20250619.1003.004>

用^[9]。

2 Grx1 的生物学功能

2.1 调控氧化应激 氧化应激通常由过量活性氧(ROS)产生引发,从而导致细胞损伤。ZHAO 等^[3]发现,在 Grx1 缺陷的 HeLaS3 细胞中,用 γ 射线照射、热休克和双氧水(H_2O_2)处理均可使胞内和线粒体 ROS 显著积累、氧化蛋白表达水平显著上调,表明 Grx1 缺乏可促进氧化应激的发生。QIU 等^[21]也指出,敲低 Grx1 加剧了氧-葡萄糖剥夺/复氧诱导的 ROS 产生,而过表达 Grx1 可保护神经元细胞免受氧化应激损伤。进一步研究发现,Grx1 可促进核因子红血细胞 2 相关因子 2(nrf2)及糖原合成酶激酶-3 β (gsk-3 β)的表达,阻断 gsk-3 β 时可抑制 nrf2 激活,部分逆转 Grx1 的抗氧化应激损伤效应,表明 Grx1 通过调节 gsk-3 β 增强 nrf2 的激活,从而发挥抗氧化应激损伤效应。此外,还有研究发现,过表达 Grx1 可抑制视网膜色素上皮细胞^[2]、骨关节炎软骨细胞^[22]的氧化应激,因此,Grx1 是一个细胞拮抗氧化应激的有效靶点。

2.2 调控凋亡 有研究发现,蛋白激酶 B(AKT)的激活可以保护视网膜色素上皮细胞(RPE)免受细胞凋亡^[23]。LIU 等^[2]指出,过表达 Grx1 可阻止 H_2O_2 诱导 AKT 发生 S-谷胱甘肽化,导致 RPE 细胞 AKT 持续激活,使 RPE 细胞对损伤剂 H_2O_2 的抵抗力更强,发生凋亡的细胞更少。相反,敲除 Grx1 会使其对 H_2O_2 敏感,发生凋亡数量更多,因此推测 Grx1 可通过阻止 AKT S-谷胱甘肽化激活 AKT,从而阻止 RPE 细胞发生凋亡。而在骨关节炎组织和细胞中,Grx1 的 mRNA 和蛋白表达显著下调,当过表达 Grx1 时,cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和血红素氧合酶 1(HO-1)的 mRNA 和蛋白表达水平增加,细胞凋亡减少。同时,当过表达 Grx1 和沉默 CREB 时,HO-1 的蛋白表达水平明显下调,表明 Grx1 可通过增加 CREB 调控 HO-1,从而抑制细胞凋亡^[22]。同样地,有研究表明,缺氧葡萄糖剥夺处理后的肾上皮 HK-2 细胞中 Grx1 表达水平明显降低,凋亡增加;过表达 Grx1 后细胞凋亡减少,DJ-1[又称帕金森病蛋白 7(PARK7)]和热休克蛋白 70(HSP70)蛋白表达水平上调,而阻断 DJ-1 可显著抵消过表达 Grx1 对 HSP70 的影响,表明 Grx1 可以通过控制 DJ-1 调节 HSP70,抑制 HK-2 细胞发生凋亡^[5]。此外,LI 等^[24]研究发现,过表达 Grx1 可以调节 Akt-FoxO1 信号传导,从而降低促凋亡蛋白 Bim 的表达,同时还可抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)磷酸化,从而减弱 H_2O_2 诱导的 Bim 活化,阻止内皮细胞发生凋亡。MUSTAFA RIZVI 等^[4]也报道 Grx1 可以逆转 GAPDH 的 S-

谷胱甘肽化,从而阻止其核易位和细胞质-细胞核氧化还原信号传导,发挥抗细胞凋亡作用。以上研究表明 Grx1 是抗凋亡的重要因子,其可以通过多种途径起到抗凋亡的作用。

2.3 调控炎症 转录因子核因子 κ B(NF- κ B)是调节炎症和免疫的关键因子^[25],会被蛋白 S-谷胱甘肽化负调控^[26]。Grx1 具有去 S-谷胱甘肽化作用,其在生理条件下催化去 S-谷胱甘肽化并增强 NF- κ B 活化^[27]。AESIF 等^[28]发现,用脂多糖(LPS)刺激肺上皮细胞会导致 Grx1 mRNA 表达和抑制性 κ B 激酶(IKK) S-谷胱甘肽化水平增加,过表达 Grx1 时可降低 IKK 的 S-谷胱甘肽化,延长 NF- κ B 的活化,增加促炎介质的水平,沉默 Grx1 可增加 IKK 的 S-谷胱甘肽化,抑制 NF- κ B 的活化^[29]。此外,CHANTZOURA 等^[30]指出,在白细胞介素 1/Toll 样受体通路激活 NF- κ B 途径中,敲低 Grx1 可导致 TNF 受体相关因子 6 去 S-谷胱甘肽化受损,从而抑制 NF- κ B 激活。以上研究表明 Grx1 可以调控 NF- κ B,进而在调控炎症方面具有重要意义。

2.4 其他 DE BENEDETTO 等^[31]在人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中持续过表达 Grx1 的研究发现其铜水平高于对照组,用硫酸铜($CuSO_4$)处理后,过表达 Grx1 的 SH-SY5Y 细胞内会积累更多的铜,但线粒体中铜的积累减少,并调节了铜转运蛋白 1 的表达,使其对铜诱导的毒性更具抵抗力。这些数据表明,Grx1 是神经元细胞铜代谢的主要参与者。另外,WATANABE 等^[32]研究指出,消融 Grx1 可增加脂肪生成转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白(C/EBP) β 的 S-谷胱甘肽化,上调 C/EBP β 蛋白水平,刺激 3T3L1 脂肪细胞分化和脂肪生成,提示 Grx1 在调控肥胖方面具有潜在作用。GUO 等^[33]还发现,在 M1 型巨噬细胞中 Grx1 的表达水平升高,信号传导和转录激活因子 1(STAT1)的 S-谷胱甘肽化水平下降,敲除 Grx1 后 STAT1 的活性降低,而其 S-谷胱甘肽化增强,巨噬细胞 M1 型极化增强,推测 Grx1 可通过调控 STAT1 的 S-谷胱甘肽化水平,从而调节巨噬细胞的 M1 型极化。

3 Grx1 在疾病中的作用

3.1 Grx1 与神经退行性疾病

3.1.1 帕金森病(PD) PD 的特征是黑质致密部多巴胺能神经元丢失^[34]。研究发现,PD 患者多巴胺能神经元 Grx1 的表达水平显著降低^[35]。而在多巴胺能神经元中过表达 Grx1,可减轻农药百草枯诱导的细胞毒性,这提示 Grx1 在 PD 中可能具有重要作用,但其具体机制还有待进一步探究。

线粒体功能障碍、氧化损伤是 PD 中神经元死亡

的早期触发因素^[36-37]。SAEED 等^[7]发现,在 PD 动物模型中下调 Grx1 会导致线粒体膜电位(MMP)丢失,从而引起线粒体功能障碍,而过表达 Grx1 可以阻止 MMP 丢失,保证线粒体功能正常行使^[6],表明 Grx1 可通过调控线粒体功能影响 PD 的发生发展。GOELENKOVA MILLER 等^[38]发现,过表达 Grx1 会增加促炎因子的产生,使小胶质细胞活化,导致与其共培养的神经元细胞死亡数增加。其次,Grx1 可以通过抑制 MAPK,AKT 和 NF- κ B 活化及调节凋亡相关蛋白表达来逆转 PD 中的多巴胺能神经元细胞死亡和 DNA 损伤^[39]。

上述研究表明 Grx1 在调控 PD 中涉及 2 个关键方面:一方面,在多巴胺能神经元中作为潜在的保护介质;另一方面,在小胶质细胞中作为促炎介质,损伤与小胶质细胞共培养的神经元。目前仍需进一步明确 Grx1 对多巴胺能神经元存活的优势作用。

3.1.2 阿尔茨海默症(AD) AD 是老年人中最常见的痴呆症类型之一,其会损害记忆和认知功能,其特点是神经原纤维缠结的形成及突触和神经元的丢失^[40]。AKTERIN 等^[41]研究发现,与健康人神经元相比,Grx1 mRNA 水平在 AD 患者大脑带有缠结的海马神经元中显著降低。当过表达 Grx1 时神经元能表现出明显的正常形态,表明 Grx1 可能对 AD 神经元具有保护作用。同时,KOMMADDI 等^[42]研究发现,AD 模型小鼠突触体的 Grx1 水平、决定树突棘形状的 F-肌动蛋白(F-actin)有所下降,而过表达 Grx1 可逆转 AD 小鼠中的 F-actin 缺失,恢复其认知缺陷,表明 Grx1 可通过调节其突触体功能改善 AD 认知障碍。上述研究提示 Grx1 是治疗 AD 的潜在靶点。

3.2 Grx1 与呼吸道疾病

3.2.1 过敏性气道炎 MAKI 等^[43]在卵清蛋白(OVA)诱导的过敏性气道炎小鼠模型中发现 Grx1 水平升高,当对 Grx1 基因消融的小鼠进行 OVA 刺激 48 h 后,PSSG 水平增加,炎症反应及促炎介质表达水平减少,表明 Grx1/S-谷胱甘肽氧化还原状态是过敏性气道炎的关键调控因子,增加特定 PSSG 可能有助于减缓过敏性气道炎。此外,Grx1/S-谷胱甘肽化也可以调控尘螨(HDM)诱导的过敏性气道炎^[44]。在 HDM 诱导的过敏性气道炎模型小鼠中,消融 Grx1 可以增强小鼠肺部 PSSG,促进 2 型炎症反应发生,降低 IL-17A 的表达水平^[45],这提示 Grx1/S-谷胱甘肽化轴可能在控制 HDM 诱导的过敏性气道炎发挥了重要作用。

3.2.2 肺炎 AESIF 等^[46]研究发现,在 LPS 诱导的肺炎模型小鼠肺组织中 Grx1 的表达及活性增加,当基因敲除 Grx1 后发现小鼠肺部 PSSG 水平上升,肺

巨噬细胞激活能力及促炎因子表达水平下降,提示 Grx1 可能通过调控 PSSG 氧化还原状态调节炎症介质的产生,从而改善 LPS 诱导的肺炎。此外,Grx1 通过抑制谷胱甘肽乙酰化参与了肺部糖酵解重编程^[47]。以上研究表明 Grx1 在调节肺炎中具有重要作用。

3.3 Grx1 与心血管疾病

3.3.1 动脉粥样硬化 血管壁内皮细胞损伤是引发动脉粥样硬化重要危险因素,这种损伤通常是由于氧化应激引起的,氧化应激可以诱导内皮细胞凋亡。最突出的凋亡信号蛋白之一是 Bim,受转录因子 FoxO1 调节,而 AKT 可调节转录因子磷酸化 FoxO1 的降解^[48]。此外,JNK 是应激反应中的一种重要酶,已被证明磷酸化的 JNK 可激活 Bim,促进凋亡信号传导^[49]。研究表明,稳定的层流血流可通过诱导内皮细胞内的还原环境来减少氧化应激^[50],同时可上调 Grx1 活性^[51],激活 Akt-FoxO1 信号传导及抑制 JNK 活化从而降低 Bim 表达,防止内皮细胞发生凋亡^[24],表明 Grx1 可能成为治疗动脉粥样硬化的治疗靶点。

3.3.2 心肌缺血再灌注损伤 MALIK 等^[52]研究发现,Grx1 转基因小鼠对心脏缺血再灌注(I/R)损伤具有抵抗力,而 Grx1 敲除小鼠心脏易受缺血再灌注损伤的影响。与野生型小鼠相比,过表达 Grx1 的小鼠心脏缺血后心室恢复功能显著改善、心肌梗死面积显著减少,而缺乏 Grx1 的小鼠心脏表现出心室恢复功能下降、心肌梗死面积增加。LEKLI 等^[53]也证实,Grx1 基因治疗可显著提高糖尿病小鼠心肌 Grx1 水平,从而抑制了 I/R 诱导的心室恢复功能的下降、心肌梗死面积增大和心肌细胞凋亡。有研究发现,心肌梗死会引起 Grx1 在冠状动脉周围的心肌组织中成簇表达^[54],但这可能是机体保护性机制导致的。由此可见,Grx1 基因治疗似乎能有效降低心肌缺血再灌注损伤发生率。

3.4 Grx1 与眼病

3.4.1 白内障 当构建 Grx1 基因敲除(KO)小鼠模型发现,Grx1 KO 会明显加速小鼠白内障的发生^[55],将 Grx1 KO 小鼠与野生(WT)小鼠用紫外线 UVR-300 nm 进行照射,与 WT 小鼠相比,Grx1 KO 小鼠晶状体混浊程度随着剂量增加而明显加重,而其最大耐受剂量显著降低^[56]。此外 Grx1 和谷氧还蛋白 2 双敲除导致小鼠晶状体上皮细胞的细胞增殖受损^[57],细胞凋亡异常和氧化应激异常,而细胞凋亡^[58-59]和氧化应激^[60-61]又是白内障重要的发病机制,以上研究结果提示 Grx1 可能在白内障中起着重要的保护作用。

3.4.2 糖尿病眼病 于罡等^[62]发现,相对于对照组,高糖处理过的大鼠晶状体 Grx1 活性、氧化性谷胱甘

肽/总谷胱甘肽升高,而超氧化物歧化酶及过氧化氢酶下降,提示在高糖状态下晶状体中抗氧化系统发生紊乱,Grx1 发生适应性增加,表明 Grx1 在对抗高糖引起的氧化应激效应中具有重要作用。

SELTON 等^[63]研究发现,在正常葡萄糖(5 mmol/L)或糖尿病样葡萄糖(25 mmol/L)培养基中孵育大鼠视网膜 Muller 细胞,Grx1 及 NF-κB 的转录产物细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达水平增加,当过表达 Grx1 时发现 ICAM-1 表达增加,而敲除 Grx1 后 ICAM-1 的表达也随之降低。这表明 Grx1 通过调控 ICAM-1 发挥促炎作用。进一步研究发现,抑制 IKK 活性可以消除 ICAM-1 的上调^[64],表明 Grx1 调控 ICAM-1 可能与激活上游 IKK 有关。

以上结果表明 Grx1 在糖尿病眼病中具有两方面作用:一方面发挥一定抗氧化应激作用;另一方面激活炎症相关信号通路促进炎症反应,可为糖尿病眼病的治疗提供新思路。

3.5 Grx1 与其他疾病 在代谢性疾病中,敲除 Grx1 可促进雄鼠高脂肪饮食诱发的肥胖^[65],而酗酒会导致脂肪肝和主动脉 Grx1 表达水平的下调^[66],同样在使用乙醇喂养的小鼠肝脏中发现 Grx1 活性和氧化损伤增加,当敲除 Grx1 时小鼠肝氧化损伤更严重,并伴有凋亡相关蛋白 Fas 的谷胱甘肽化水平和肝细胞凋亡增加^[67]。TSUKAHARA 等^[68]也发现,Grx1 可调节 Fas 诱导的肝细胞凋亡,过表达 Grx1 可抑制细胞凋亡,改善肝功能,提示 Grx1 对于防治肝病具有重要意义。Grx1 介导了胸主动脉瘤中关键蛋白沉默调节蛋白 1(sirtuin-1)的 S-谷胱甘肽化^[69],可通过调节 Grx1 改善胸主动脉瘤的病理改变和破裂,此外 Grx1 可通过 S-谷胱甘肽化 sirtuin-1 促进细胞凋亡^[4]。有研究发现,Grx1 及其调控的蛋白 S-谷胱甘肽化可增加胆汁酸依赖的胆固醇吸收,为胆石症的防治提供新思路^[70]。Grx1 介导的去谷胱甘肽化对流感病毒的生命周期是重要的^[71],因此 Grx1 有望成为控制呼吸道感染的新靶点。然而,在坏死性小肠结肠炎疾病模型中,Grx1 的敲除却改善了肠胃微循环并促进了小肠组织中血管内皮生长因子的产生^[72-73]。其他疾病中,Grx1 通过环氧合酶 2/前列腺素 E2/细胞外调节蛋白激酶通路抑制细胞凋亡,从而促进淋巴管平滑肌瘤病的进展,表明有希望通过 Grx1 治疗淋巴管平滑肌瘤病^[6]。在骨关节炎组织和细胞中 Grx1 的 mRNA 和蛋白表达水平明显下调,过表达 Grx1 可抑制骨关节炎软骨细胞的氧化应激和凋亡^[19],表明 Grx1 可成为治疗骨关节炎的潜在靶点。

4 小 结

作为一种氧化还原蛋白,Grx1 在调节氧化还原

和信号转导中发挥着不可或缺的作用,其不仅可以逆转蛋白质谷胱甘肽化,还具有调控氧化应激、凋亡、炎症的功能,在促进细胞铜代谢、脂肪生成及巨噬细胞 M1 极化中亦有重要贡献。然而,目前对于 Grx1 的研究仍有待继续深入,内源性 Grx1 的生理作用尚未在细胞或动物模型中得到很好地阐明,同时将其应用于临床神经系统、呼吸系统、心血管系统等疾病的治疗上也任重而道远。

参考文献

[1] MATSUI R, FERRAN B, OH A, et al. Redox regulation via glutaredoxin-1 and protein s-glutathionylation[J]. Antioxid Redox Signal, 2020, 32(10): 677-700.

[2] LIU X, JANN J, XAVIER C, et al. Glutaredoxin 1 (Grx1) protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative damage by preventing AKT glutathionylation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(5): 2821-32.

[3] ZHAO T, ZHANG-AKIYAMA Q M. Deficiency of Grx1 leads to high sensitivity of HeLaS3 cells to oxidative stress via excessive accumulation of intracellular oxidants including ROS[J]. Free Radic Res, 2020, 54(8/9): 585-605.

[4] MUSTAFA RIZVI S H, SHAO D, TSUKAHARA Y, et al. Oxidized GAPDH transfers S-glutathionylation to a nuclear protein Sirtuin-1 leading to apoptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 174(73/83): 1123-1132.

[5] YIN J, XU R, WEI J, et al. The protective effect of glutaredoxin 1/DJ-1/HSP70 signaling in renal tubular epithelial cells injury induced by ischemia[J]. Life Sci, 2019, 223(88/94): 232-245.

[6] FENG Y, LI T, LI Y, et al. Glutaredoxin-1 promotes lymphangiomyomatosis progression through inhibiting Bim-mediated apoptosis via COX2/PGE2/ERK pathway[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(7): e1333.

[7] SAEED U, DURGADOSS L, VALLI R K, et al. Knock-down of cytosolic glutaredoxin 1 leads to loss of mitochondrial membrane potential; implication in neurodegenerative diseases[J]. PLoS One, 2008, 3(6): e2459.

[8] TEIXEIRA V, MOHAMED I, LAVOIE J C. Disturbances of the lung glutathione system in adult guinea pigs following neonatal vitamin C or cysteine deficiency[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(7): 449-460.

[9] LILLIG C H, BERNDT C, HOLMGREN A. Glutaredoxin systems[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1780(11): 1304-1317.

[10] WATANABE Y, NAKAMURA T, UEMATSU M, et al. Glutaredoxin-1 levels in plasma can predict future events in patients with cardiovascular diseases[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 176: 241-245.

[11] 付奕豪, 徐逸轩, 严宏, 等. 谷氧还蛋白在眼病中的作用研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(3): 125-

- 130.
- [12] HOLMGREN A. Hydrogen donor system for Escherichia coli ribonucleoside-diphosphate reductase dependent upon glutathione[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, 73(7): 2275-2279.
- [13] HOLMGREN A. Glutathione-dependent synthesis of deoxyribonucleotides. Purification and characterization of glutaredoxin from Escherichia coli[J]. J Biol Chem, 1979, 254(9):3664-3671.
- [14] PADILLA C A, MARTINEZ-GALISTEO E, LOPEZ-BAREA J, et al. Immunolocalization of thioredoxin and glutaredoxin in mammalian hypophysis[J]. Mol Cell Endocrinol, 1992, 85(1/2):1-12.
- [15] PAI H V, STARKE D W, LESNEFSKY E J, et al. What is the functional significance of the unique location of glutaredoxin 1 (GRx1) in the intermembrane space of mitochondria? [J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(11):2027-2033.
- [16] MIEYAL J J, GALLOGLY M M, QANUNGO S, et al. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(11):1941-1948.
- [17] EKLUND C C, SJOBERG1 B M, HOLMGREN2 A, et al. Conformational and functional similarities between glutaredoxin and thioredoxins[J]. EMBO J, 1984, 3(7): 1443-1449.
- [18] SABENS LIEDHEGNER E A, GAO X H, MIEYAL J J. Mechanisms of altered redox regulation in neurodegenerative diseases-focus on S-glutathionylation [J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 16(6):543-566.
- [19] MASHAMAITE L N, ROHWER J M, PILLAY C S. The glutaredoxin mono- and di-thiol mechanisms for deglutathionylation are functionally equivalent; implications for redox systems biology[J]. Biosci Rep, 2015, 35(1):234-246.
- [20] FORMAN H J, ZHANG H, RINNA A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis[J]. Mol Aspects Med, 2009, 30(1/2):1-12.
- [21] QIU Z, LI X, DUAN C, et al. Glutaredoxin 1 protects neurons from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R)-induced apoptosis and oxidative stress via the modulation of GSK-3 β /Nrf2 signaling[J]. J Bioenerg Biomembr, 2021, 53(4):369-379.
- [22] SUN J, WEI X, LU Y, et al. Glutaredoxin 1 (GRX1) inhibits oxidative stress and apoptosis of chondrocytes by regulating CREB/HO-1 in osteoarthritis[J]. Mol Immunol, 2017, 90:211-218.
- [23] YANG P, PEAIRS J J, TANO R, et al. Oxidant-mediated Akt activation in human RPE cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(10):4598-4606.
- [24] LI Y, REN M, WANG X, et al. Glutaredoxin 1 mediates the protective effect of steady laminar flow on endothelial cells against oxidative stress-induced apoptosis via inhibiting Bim[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):15539.
- [25] KARIN M, GRETEN F R. NF-kappaB; linking inflammation and immunity to cancer development and progression [J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(10):749-759.
- [26] JANSSEN-HEININGER Y M, MOSSMAN B T, HEINTZ N H, et al. Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(1):1-17.
- [27] REYNAERT N L, VAN DER VLIET A, GUALA A S, et al. Dynamic redox control of NF-kappaB through glutaredoxin-regulated S-glutathionylation of inhibitory kappaB kinase beta[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(35):13086-13091.
- [28] AESIF S W, KUIPERS I, VAN DER VELDEN J, et al. Activation of the glutaredoxin-1 gene by nuclear factor kappaB enhances signaling [J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(6):1249-1257.
- [29] NOLIN J D, TULLY J E, HOFFMAN S M, et al. The glutaredoxin/S-glutathionylation axis regulates interleukin-17A-induced proinflammatory responses in lung epithelial cells in association with S-glutathionylation of nuclear factor kappaB family proteins[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 73:143-153.
- [30] CHANTZOURA E, PRINARAKIS E, PANAGOPOULOS D, et al. Glutaredoxin-1 regulates TRAF6 activation and the IL-1 receptor/TLR4 signalling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 403(3/4):335-339.
- [31] DE BENEDETTO M L, CAPO C R, FERRI A, et al. Glutaredoxin 1 is a major player in copper metabolism in neuroblastoma cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840(1):255-261.
- [32] WATANABE Y, WATANABE K, FUJIOKA D, et al. Protein S-glutathionylation stimulate adipogenesis by stabilizing C/EBP β in 3T3L1 cells[J]. FASEB J, 2020, 34(4):5827-5837.
- [33] GUO L, CHEN S, LIU Q, et al. Glutaredoxin 1 regulates macrophage polarization through mediating glutathionylation of STAT1[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(10):2966-2974.
- [34] SCHAPIRA A H. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(1): 41-47.
- [35] VERMA A, RAY A, BAPAT D, et al. Glutaredoxin 1 downregulation in the substantia nigra leads to dopaminergic degeneration in mice [J]. Mov Disord, 2020, 35(10):1843-1853.
- [36] PRZEDBORSKI S. Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2005, 11 Suppl 1:S3-7.
- [37] YAO Z, WOOD N W. Cell death pathways in Parkinson's

- disease; role of mitochondria[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(9): 2135-2149.
- [38] GORELENKOVA MILLER O, BEHRING J B, SIED-LAK S L, et al. Upregulation of glutaredoxin-1 activates microglia and promotes neurodegeneration: implications for parkinson's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(18): 967-982.
- [39] CHOI Y J, KIM D W, SHIN M J, et al. PEP-1-GLRX1 reduces dopaminergic neuronal cell loss by modulating MAPK and apoptosis signaling in parkinson's disease[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 352-367.
- [40] MANCUSO M, ORSUCCI D, LOGERFO A, et al. Clinical features and pathogenesis of Alzheimer's disease: involvement of mitochondria and mitochondrial DNA[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 685: 34-44.
- [41] AKTERIN S, COWBURN R F, MIRANDA-VIZUETE A, et al. Involvement of glutaredoxin-1 and thioredoxin-1 in beta-amyloid toxicity and Alzheimer's disease[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(9): 1454-1465.
- [42] KOMMADDI R P, TOMAR D S, KARUNAKARAN S, et al. Glutaredoxin1 diminishes amyloid beta-mediated oxidation of F-actin and reverses cognitive deficits in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(18): 1321-1338.
- [43] MAKI K, NAGAI K, SUZUKI M, et al. Temporal changes in glutaredoxin 1 and protein s-glutathionylation in allergic airway inflammation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122986.
- [44] HOFFMAN S M, QIAN X, NOLIN J D, et al. Ablation of glutaredoxin-1 modulates house dust mite-induced allergic airways disease in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(3): 377-386.
- [45] ABOUSHOUSA R, ELKO E, CHIA S B, et al. Glutathionylation chemistry promotes interleukin-1 beta-mediated glycolytic reprogramming and pro-inflammatory signaling in lung epithelial cells[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5): e21525.
- [46] AESIF S W, ANATHY V, KUIPERS I, et al. Ablation of glutaredoxin-1 attenuates lipopolysaccharide-induced lung inflammation and alveolar macrophage activation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(4): 491-499.
- [47] KUIPERS I, BRACKE K R, BRUSSELLE G G, et al. Altered cigarette smoke-induced lung inflammation due to ablation of Grx1[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38984.
- [48] SHUKLA S, RIZVI F, RAISUDDIN S, et al. FoxO proteins' nuclear retention and BH3-only protein Bim induction evoke mitochondrial dysfunction-mediated apoptosis in berberine-treated HepG2 cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 76: 185-199.
- [49] LEI K, DAVIS R J. JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(5): 2432-2437.
- [50] NIGRO P, ABE J, BERK B C. Flow shear stress and atherosclerosis: a matter of site specificity[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(5): 1405-1414.
- [51] WANG J, PAN S, BERK B C. Glutaredoxin mediates Akt and eNOS activation by flow in a glutathione reductase-dependent manner[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6): 1283-1288.
- [52] MALIK G, NAGY N, HO Y S, et al. Role of glutaredoxin-1 in cardioprotection: an insight with Glrx1 transgenic and knockout animals[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(2): 261-269.
- [53] LEKLI I, MUKHERJEE S, RAY D, et al. Functional recovery of diabetic mouse hearts by glutaredoxin-1 gene therapy: role of Akt-FoxO-signaling network[J]. *Gene Ther*, 2010, 17(4): 478-485.
- [54] DUAN R, PAN H, LI D, et al. Ergothioneine improves myocardial remodeling and heart function after acute myocardial infarction via S-glutathionylation through the NF-kB dependent Wnt5a-sFlt-1 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 950: 175759.
- [55] 张婕, 严宏, F. LOU M. 硫醇转移酶基因敲除小鼠模型的建立及其白内障形成机制[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(3): 420-425.
- [56] KRONSCHLAGER M, GALICHANIN K, EKSTROM J, et al. Protective effect of the thioltransferase gene on in vivo UVR-300 nm-induced cataract[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(1): 248-252.
- [57] ZHANG J, YU Y, DANG T, et al. The impact of glutaredoxin 1 and glutaredoxin 2 double knockout on lens epithelial cell function[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 233: 109521.
- [58] SUN M, LI K, LI X, et al. lncRNA TUG1 regulates Smac/DIABLO expression by competitively inhibiting miR-29b and modulates the apoptosis of lens epithelial cells in age-related cataracts[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 2023: 1131-1142.
- [59] CHEN L, CHEN Y, DING W, et al. Oxidative stress-induced TRPV2 expression increase is involved in diabetic cataracts and apoptosis of lens epithelial cells in a high-glucose environment[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 567-578.
- [60] SUN Y, WANG X, CHEN B, et al. TFEB-mediated lysosomal restoration alleviates high glucose-induced cataracts via attenuating oxidative stress[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(6): 26.
- [61] CICINELLI M V, BUCHAN J C, NICHOLSON M, et al. Cataracts[J]. *Lancet*, 2023, 401(10374): 377-389.
- [62] 于罡, 严宏. 硫醇转移酶对高糖诱导大鼠晶状体氧化应激的保护作用[J]. *国际眼科杂志*, 2014, 14(11): 1927-1930.
- [63] SHELTON M D, KERN T S, MIEYAL J J. Glutaredoxin regulates nuclear factor kappa-B and intercellular adhesion molecule in Muller cells: model of diabetic retinopathy[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(17): 12467-12474. (下转第 1776 页)